

Minitabletki jako postać leku dogodna do stosowania u pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych

Witold Brniak¹, Justyna Srebro¹, Renata Jachowicz¹

¹ Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Witold Brniak, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: w.brniak@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.12.15

Zaakceptowano: 2020.12.21

Opublikowano on-line: 2021.01.05

DOI

10.32383/farmpol/132056

ORCID

Witold Brniak (ORCID ID: 0000-0002-9141-4190)

Justyna Aleksandra Srebro


(ORCID ID: 0000-0002-5010-2756)

Renata Jachowicz (ORCID ID: 0000-0001-7623-2578)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Minitablets as a dosage form convenient for pediatric and geriatric patients

The individualization of pharmacotherapy including the age and health condition of the patient is a recent trend determining directions of pharmaceutical technology development. Groups of patients that especially need individualization of the therapy include children of different age and elderly with different health condition. Both of them still miss appropriately designed forms of the drugs. One of the dosage forms that enables wide modifications and broad application, convenient for a numerous groups of patients, are minitables. Minitables are a solid dosage form of the drug with a diameter from 1 to 3 mm and a mass ranging from several to several dozens of milligrams. They can be administered orally as a conventional and modified release dosage forms, particularly as sustained or enteral release forms. Orodispersible minitables suitable for children and people with swallowing disorders are also under development. Numerous studies proved that they are convenient even for newborns, infants and toddlers. What is more, they can be much safer alternative for the liquid dosage forms such as syrups or drops. Fast disintegration of such minitables causes that they can be mixed with soft foods or liquids, including milk and enteral feeding formulas. They can be put directly in the oral cavity or administered with spoon, bottle, or transferred to the stomach or intestines with feeding tubes. Minitables intended for the oral administration can be applied as an individual dosage units or as a multicompartiment dosage form enclosed in a capsule, sachet or administered with a special dispenser. This allows individual dose adjustment within a very wide range. The aim of this study is to present, based on the literature review, the current directions of development of minitables as a drug form, especially beneficial in pediatric and geriatric patients. This paper also describes methods of minitables production, compendial requirements regarding quality control of the minitables, and possibilities of their administration to the patients concerning their age and physiological conditions.

Keywords: minitables, orodispersible minitables (MODT), pediatric dosage forms, geriatric dosage forms, tableting, patient-centralized therapy.

© Farm Pol, 2020, 76(11): 633–646

Wstęp

Opracowanie postaci leku dostosowanej do wieku pacjenta jest jednym z podstawowych kierunków rozwoju nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Zróżnicowanie populacji, zwłaszcza w grupie pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych, jest przyczyną wielu problemów terapeutycznych. Dąży się więc do zindywidualizowania terapii, biorąc pod uwagę zmiany fizjologiczne wynikające z wieku pacjenta, rodzaju schorzeń, zmiany wydolności metabolicznej narządów, a także różnice psychoruchowe. Zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii osiągnąć można poprzez opracowanie nowych form leków dostosowanych do wieku pacjenta, drogi aplikacji, wielkości dawki i częstotliwości podawania leku [1].

W populacji pediatrycznej wyróżnia się sześć grup wiekowych, wśród których na największe błędy wynikające z nieodpowiedniego dawkowania leku narażone są najmłodsze dzieci, tj. wcześniaki, noworodki, niemowlęta oraz dzieci do szóstego roku życia. Szacuje się, że w pediatrii, nawet 60–90% leków stosuje się poza zarejestrowanym wskazaniem medycznym (tzw. *off-label use*), w postaci przeznaczonej dla pacjentów dorosłych, z uwagi na brak odpowiedniej formy pediatrycznej. W badaniach przeprowadzonych w 2012 r. w Szwecji stwierdzono, że 60% hospitalizowanych dzieci otrzymywało co najmniej jeden lek poza zarejestrowanymi wskazaniami. Najczęściej dotyczyło to terapii noworodków i niemowląt [2]. Leki stosowane w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego, chorobach infekcyjnych oraz leczeniu bólu należą do grupy preparatów najczęściej stosowanych poza wskazaniami [3]. Poprawę jakości farmakoterapii można uzyskać poprzez zmniejszenie częstotliwości przyjmowania leku, a tym samym opracowanie form o przedłużonym uwalnianiu. Niestety brak jest tego rodzaju preparatów przeznaczonych dla dzieci, szczególnie do leczenia przewlekłego bólu oraz padaczki [2]. Pomimo dużego wzrostu zainteresowania lekami pediatrycznymi, zarówno ze strony przemysłu farmaceutycznego, jak i ośrodków badawczych oraz dających się zauważyć zmian regulacyjnych, liczba leków pediatrycznych jest wciąż niewystarczająca i istnieje ciągle potrzeba rozwoju postaci leku dla dzieci.

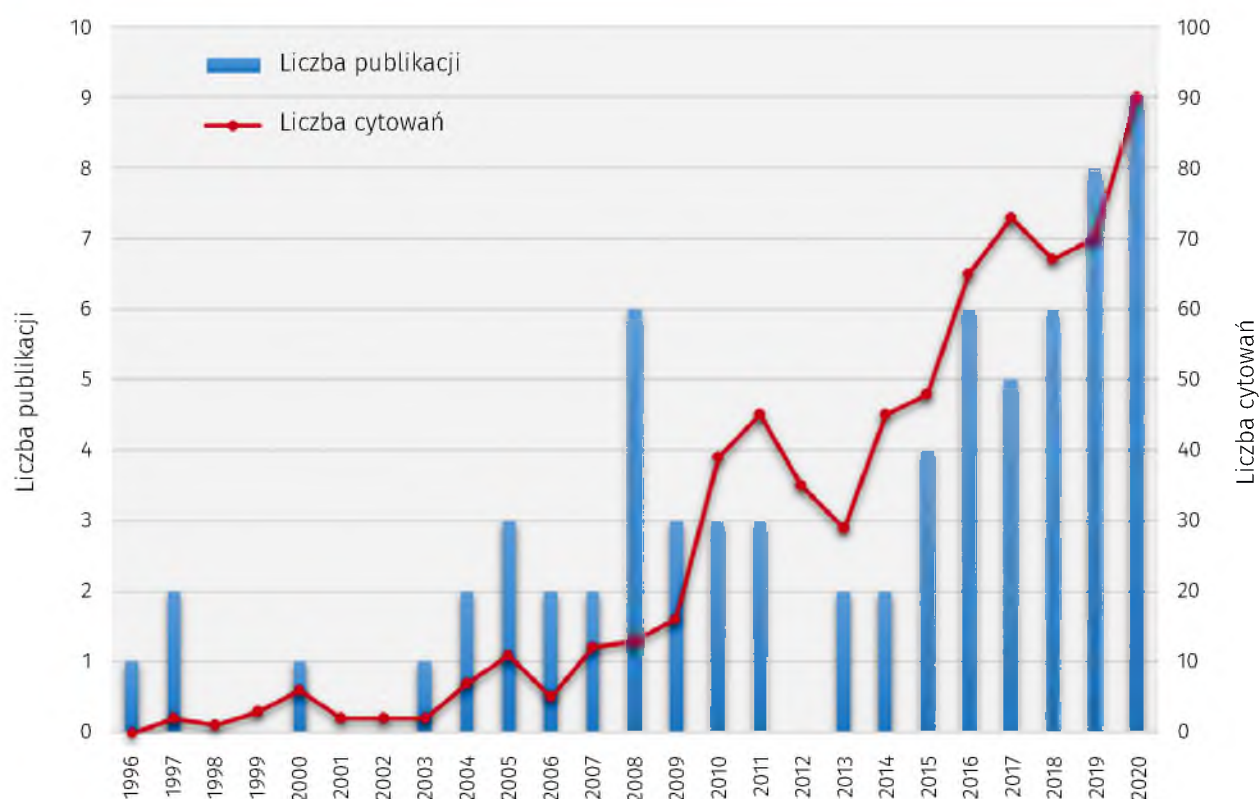
Według wymagań opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz wytycznych opublikowanych przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*, EMA), nowo opracowywane preparaty powinny charakteryzować się akceptowalną przez dzieci formą, łatwością polykania, możliwością dokładnego dawkowania leku dostosowanego do wieku lub masy

ciała oraz potrzeb terapeutycznych, a także formą niewymagającą przygotowania przed podaniem pacjentowi (tzw. *ready-to-use*). Ważne jest, aby nowe leki zawierały jak najmniejszą ilość substancji pomocniczych, charakteryzowały się akceptowalnym przez dzieci smakiem i zapachem oraz możliwością podawania wraz z posiłkami i napojami. Istotną cechą wymaganą w przypadku postaci leku przeznaczonych zarówno dla dzieci, jak i osób starszych jest również możliwość łatwego polykania [4].

Trudności w przełykaniu określane są terminem dysfagia. Wyróżnia się dysfagię ustno-gardłową oraz przełykową. Podłożem występowania tego zaburzenia są różnego rodzaju schorzenia, urazy, zaburzenia czynnościowe, zmiany neurodegeneracyjne oraz obniżenie siły mięśniowej w obrębie struktur przełyku itp. [1]. Pacjent może odczuwać ból przy przełykaniu, może mieć odczucie blokowania przełyku polykanymi preparatami, krztusić się, a nawet mieć odruchy wymiotne. Dysfagia jest także objawem charakterystycznym dla pacjentów cierpiących na zespół kruchości starczej (ang. *frailty*) [5]. Szacuje się, że około 60% pacjentów z dysfagią może doświadczać trudności w polykaniu stałych postaci leku, czyli tzw. dysfagii lekowej [6]. Równie ważnym czynnikiem, wpływającym na efektywność farmakoterapii osób starszych, jest postępujące wraz z wiekiem pacjenta upośledzenie funkcji motorycznych, kognitywnych i wzrokowych.

Skuteczność działania leku po doustnym podaniu zależy w znacznej mierze od formy, wielkości lub objętości jednostki leku zawierającej pojedynczą dawkę. Dawkowanie płynnych postaci leku może być modyfikowane w sposób „elastyczny”, jednak jego precyzja zależy od stosowanej miarki, a przez to nie zawsze jest prawidłowa. W przypadku pacjentów cierpiących na dysfagię, płynne postaci leku obciążone są dużym ryzykiem aspiracji do górnych dróg oddechowych. Pacjentom geriatrycznym preparaty w formie płynnej podawane są niejednokrotnie przez zgłębnik [1, 3].

Stale postaci leku gwarantują dokładność dawkowania, jednak osiągnięcie efektu terapeutycznego zależy od możliwości ich połykania. Tak więc rozmiar jednostki leku jest czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia. Wśród stałych doustnych postaci leku wyróżnia się monolityczne i wielokompartmentowe formy. Do monolitycznych form przydatnych w terapii pediatrycznej i geriatrycznej zalicza się tabletki do żucia, rozgryzania lub ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Spośród wielokompartmentowych form na szczególną uwagę zasługują peletki i minitabletki. Ich niewielkie rozmiary, odpowiednio od 0,2 mm do 2 mm oraz od 1 mm do 3 mm, zapewniają



Rycina 1. Liczba prac badawczych dotyczących minitabletek i liczba ich cytowań (opracowanie własne na podstawie danych z Web of Science – Citation Report; dostęp: 2.12.2020).

Figure 1. The number of publications on the minitablets and the number of their citations (own research based on the Web of Science – Citation Report database, access 02/12/2020).

łatwość polykania. Ponadto, ich pasaż w przewodzie pokarmowym jest niezależny od perystaltyki, zwłaszcza czynności perystaltycznej żołądka. Z uwagi na kształt i rozmiary zmniejszona jest możliwość miejscowego oddziaływania na błonę śluzową, a tym samym zmniejsza się ilość działań niepożądanych.

Liczbą peletek lub minitabletek można regulować wielkość dawki. Możliwe jest podawanie peletek po wymieszaniu z płynem lub pożywieniem, w celu ułatwienia polykania leku. Minitabletki w porównaniu z peletkami mają m.in. tę zaletę, że substancje lecznicze stosowane w małych dawkach mogą zostać zamknięte w jednej minitabletce.

W świetle tych danych nie dziwi fakt coraz większego zainteresowania ze strony ośrodków badawczych i laboratoriów przemysłowych rozwojem minitabletek jako postaci leku dedykowanej zwłaszcza pacjentom pediatrycznym i geriatrycznym (**rycina 1**) [7].

Akceptowalność minitabletek

Minitabletki doustne są postacią leku dogodną zarówno dla dzieci, jak i osób starszych. Wydane w 2014 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA)

wytyczne dotyczące opracowywania leków pediatrycznych wskazują minitabletki jako formę leku o dużej akceptowalności i elastyczności dawkowania u dzieci [8]. W badaniach klinicznych wykazano, że niepowlekane minitabletki placebo, ulegające rozpadowi w jamie ustnej (MODT), są akceptowane nawet przez wcześniaki i noworodki w wieku od 2 do 28 dni [9]. Potwierdzono także akceptowalność minitabletek w grupie dzieci starszych i preferencję takiej formy w porównaniu z syropem glukozowym [10]. Podanie dzieciom poniżej 2 r.ż. nawet 100 niepowlekanych minitabletek placebo o średnicy 2 mm z napojem lub miękkim pokarmem jest bezpieczne i lepiej tolerowane niż podanie syropu glukozowego [9]. Stwierdzono również, że jednorazowe podanie 10 minitabletek o średnicy 3 mm jest dobrze tolerowane przez 72% dzieci w wieku 2 lat i 93% dzieci w wieku 3 lat [11]. Wśród dzieci powyżej 1. roku życia, tabletki o średnicy 4 mm są lepiej akceptowane niż proszek doustny, zawiesina lub roztwór [8].

Dużą akceptowalność minitabletek potwierdzono również wśród dorosłych. Taka sama dawka leku podawana w postaci 5 minitabletek o średnicy 3 mm była bardziej akceptowana niż



Rycina 2. Porównanie rozmiarów minitabletek o średnicy 2 mm, 3 mm i kapsułki wypełnionej minitabletkami (preparat Pangrol) z konwencjonalną tabletką o średnicy 8 mm.

Figure 2. Comparison of the size of 2 mm, and 3 mm diameter minitables, capsule filled with minitables (commercially manufactured product Pangrol) and tablet of 8 mm diameter.

w postaci jednej większej tabletki konwencjonalnej [12]. Badania ankietowe wśród osób powyżej 65. roku życia wykazały, że najbardziej preferowanymi postaciami leku były minitabletki, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej oraz tabletki musujące, bez względu na to, czy ankietowana osoba miała problemy z polykaniem leków czy nie [7].

W 2017 r. w projekcie dokumentu dotyczącego rozwoju leków dla osób starszych, opracowanym przez Europejską Agencję Leków, wskazano minitabletki jako formę o dużej akceptowalności w populacji geriatrycznej, stanowiącą alternatywę dla płynnych postaci leku takich jak syropy. Jednak podczas stosowania minitabletek przez osoby starsze oraz opiekunów pacjentów problemem może okazać się ich niewielki rozmiar, stwarzający trudności w pobraniu odpowiedniej liczby tabletek bezpośrednio z opakowania. Z tego względu jednym z często stosowanych rozwiązań jest umieszczenie określonej liczby minitabletek, stanowiącej jedną dawkę leku, w saszetce lub kapsułce. Stosowane są także specjalne dozowniki ułatwiające odmierzanie właściwej liczby minitabletek [7]. Ważną zaletą minitabletek w przypadku osób starszych, także żywionych dojelitowo poprzez sondę nosowo-żołądkową lub zgłębnik nosowo-żołądkowy, jest możliwość ich rozpraszania w półstałym pokarmie lub płynach.

W przypadku minitabletek ODT brak konieczności popijania leku jest szczególnie korzystny dla pacjentów cierpiących na trudności z przełykaniem oraz dzieci [13]. Ze względu na rozmiar tabletek, ryzyko aspiracji lub występowania nieprzyjemnego uczucia obecności cząstek leku w jamie

ustnej jest znacząco zminimalizowane. Właściwości te wpływają na wyższe bezpieczeństwo i komfort stosowania tej postaci leku zarówno wśród pacjentów pediatrycznych, jak i innych chorych. Postacie ODMTs nie są jeszcze produkowane komercyjnie, jednak preparat zawierający błąkit metylenowy stosowany w leczeniu malarii, maleinian enalaprilu w niewydolności serca oraz hydrochlorotiazyd stosowany w nadciśnieniu tętniczym znajdują się w fazie badań klinicznych. W jednym z ostatnich badań pozytywnie oceniono także możliwość zastosowania takiej formy leku do podawania szczepionek doustnych [13].

Charakterystyka minitabletek jako postaci leku pediatrycznej i geriatrycznej

Idea sporządzania preparatów w formie kapsulek zawierających kilka jednostek leku nie jest nowa. Produkowane są preparaty zawierające w kapsulce kilka tabletek, z których każda ma ściśle określoną dawkę. Wielkość jednorazowej dawki regulowana jest liczbą tabletek w jednej kapsulce. Przykładem są kapsułki, w których znajdują się 3 lub 4 tabletki zawierające po 60 mg chlorowodoru diltiazemu, co daje łącznie dawkę 180 mg lub 240 mg.

W przeszłości mianem minitabletek określano tabletki o wielkości od 1 mm do 4 mm, jednak większość opracowań dotyczących tej postaci odnosi się do wielkości nie przekraczającej 3 mm [14]. Z tego względu doustne minitabletki definiuje się jako stałą postać leku w formie tabletek o średnicy od 1 mm do 3 mm, które mogą być stosowane jako pojedyncza jednostka leku lub w formie preparatów zawierających większą ich liczbę, umieszczoną w kapsulce, saszetce lub urządzeniu do dozowania minitabletek (rycina 2). Podobnie jak tradycyjne tabletki, mogą być niepowlekane lub powlekane otoczkami zapewniającymi maskowanie smaku i zapachu lub modyfikowanie profilu uwalniania [7]. Jedną z nowszych postaci leku są minitabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (MODT, mini-ODT), będące formą łączącą zalety minitabletek i tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej [15].

Przykłady preparatów handlowych w postaci minitabletek przedstawiono w tabeli 1 i tabeli 2.

Metody wytwarzania minitabletek

Podstawową metodą wytwarzania minitabletek jest tabletkowanie bezpośrednie lub po uprzedniej granulacji. Mniejsza średnica minitabletek w porównaniu do standardowych tabletek skutkuje znacznym zmniejszeniem masy

Tabela 1. Przykłady preparatów w formie kapsułek z minitabletkami.

Table 1. Examples of formulations containing capsules filled with minitablets.

Nazwa preparatu	Substancja lecznicza	Postać leku	Grupa pacjentów
Duloxetine (30 mg lub 60 mg)	Duloksetyna	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona odpowiednio 6 lub 12 minitabletkami powlekanyymi ftalanem hypromelozy	>15 r.ż.
Pancrease HL Capsules	Enzymy trzustkowe	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona minitabletkami dojelitowymi, powlekanyymi Eudragitem L	>15 r.ż.
Pangrol (10 000 j.m. lub 25 000 j.m.)	Pankreatyna	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona minitabletkami odpornymi na działanie kwasu żołądkowego	Dorośli i dzieci (bez podanego wieku)
Rythmol SR (225 mg, 325 mg lub 425 mg)	Chlorowodorek propafenonu	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona minitabletkami o średnicy 2 mm o spowolnionym uwalnianiu substancji czynnej	Dorośli
Symfazin ER (37,5 mg, 75 mg lub 150 mg)	Wenlafaksyna	Kapsułka żelatynowa twarda odporna na działanie kwasu żołądkowego, zawierająca odpowiednio 3, 6 lub 12 minitabletek o masie 12,5 mg	Dorośli
Tecfidera (120 mg lub 240 mg)	Fumaran dimetylu	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona minitabletkami odpornymi na działanie kwasu żołądkowego	Dorośli
Trilipix (45 mg lub 135 mg)	Kwas fenofibrowy	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona minitabletkami powleczonymi otoczką dojelitową	Dorośli
Ultrase MT (12 j.m., 18 j.m. lub 20 j.m.)	Enzymy trzustkowe	Kapsułka żelatynowa twarda wypełniona 12, 18 lub 20 minitabletkami dojelitowymi	Dzieci Dorośli

Tabela 2. Przykłady preparatów w formie saszetek z minitabletkami.

Table 2. Examples of formulations in form of sachets filled with minitablets.

Nazwa preparatu	Substancja lecznicza	Postać leku	Grupa pacjentów
Desitrend (250 mg, 500 mg lub 1000 mg)	Lewetyracetam	Saszетка preparatu zawiera odpowiednio 50, 100 lub 200 minitabletek o średnicy 2mm; jedna minitabletka zawiera 5 mg lewetyracetamu	> 6 r.ż.
Lamisil (125 mg lub 187,5 mg)	Chlorowodorek terbinafiny	Saszетка zawiera minitabletki o średnicy 2 mm i sumarycznej zawartości odpowiednio 125 mg lub 187,5 mg chlorowodoru terbinafiny	Dorośli
Orfiril Long (500 mg lub 1000 mg)	Walproinian sodu	Saszетка preparatu zawiera minitabletki o przedłużonym uwalnianiu i średnicy 2 mm	Dzieci Dorośli
Zalviso (15 µg)	Sufentanyl	Kasetka z poliwęglanu zawiera 40 minitabletek podjęzykowych o średnicy 3 mm	Dorośli

pojedynczej jednostki leku. Średnia masa minitabletki o rozmiarze 2 mm waha się w granicach 4–7 mg, a w rozmiarze 3 mm osiąga wartość ok. 12–20 mg. Proces tabletkowania za pomocą standardowych pojedynczych stempli byłby mało wydajny i czasochłonny, a stemple o tak małej średnicy narażone na łatwe złamanie. Dlatego w procesie wytwarzania minitabletek na skalę przemysłową stosowane są specjalne stemple wielokrotne i matryce z wieloma otworami, co umożliwia jednorazowo wytworzenie nawet do 35 minitabletek [7].

Ze względu na większy stosunek powierzchni do objętości niż w przypadku tabletek standardowych rozmiarów, w procesie tabletkowania siły kompresji i tarcia oddziałują bezpośrednio na większą powierzchnię tabletki [7]. Prowadzi to do większej siły wiązania cząstek proszku i większej wytrzymałości mechanicznej minitabletek oraz obniżenia tendencji do ich wieczkowania, nawet w przypadku dużej zawartości substancji czynnej w masie tabletkowej. Z tego względu, minitabletki dają się łatwo i powtarzalnie powlekać zarówno polimerami chroniącymi przed wilgocią,

światłem, jak i otoczkami kontrolującymi uwalnianie [7].

W procesie tabletkowania, kluczowymi parametrami wpływającymi na równomierne wypełnienie matrycy, a co za tym idzie na jednolitą masę minitabletek i jednolitość zawartości w nich substancji leczniczej są zdolność płynięcia masy tabletkowej oraz wielkość cząstek wchodzących w jej skład. Jest to szczególnie istotne ze względu na niewielki otwór matrycy. Ponieważ zdolność płynięcia składników masy tabletkowej może być niewystarczająca, niekiedy do uzyskania minitabletek o odpowiedniej jakości konieczne jest poprzedzenie procesu tabletkowania granulacją na sucho lub na mokro [16, 17].

Do sporządzania minitabletek stosowano również inne metody, np. tabletkowanie ekstrudatów wytwarzanych metodą ekstruzji topliwej, tabletkowanie nanowłókien sporządzanych metodą elektroprzędzenia, cięcie cylindrycznych ekstrudatów w formę minitabletek, a także metodę łączącą proces ekstruzji topliwej z formowaniem wtryskowym [18–21]. Przykłady metod sporządzania minitabletek przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady metod stosowanych do sporządzania minitabletek.

Table 3. Examples of minitablets preparation methods.

Substancja lecznicza	Średnica tabletek	Rodzaj formulacji	Piśmiennictwo
Tabletkowanie bezpośrednie			
Fumaran rupatadyny	3 mm	mini-ODT	<i>Materials</i> 2020; 13(12): 1–22.
Hydrochlorotiazyd	2 mm	mini-ODT	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2011; 78(3): 462–469.
Maleinian enalaprilu	2 mm	mini-ODT	<i>Int J Pharm.</i> 2018; 541(1–2): 136–142.
Salicylan sodu	2 mm	mini-ODT	<i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2016; 34: 51–59.
Chlorowodorek chininy	1 mm, 2 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 2011; 416(1): 164–170.
Diazepam	2,5 mm, 3 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2020; 46(4): 547–556.
Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH)	2 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>J Pharm Sci.</i> 2005; 94(5): 966–973.
Kalcytonina	1,5 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>J Control Release.</i> 2003; 92(1–2): 125–135.
Lorazepam	2,5 mm, 3 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2020; 46(4): 547–556
Paracetamol	1,5 mm, 2 mm, 3 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 1998; 173(1–2): 75–85.
Wyciąg z goryczki	2 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 2011; 416(1): 164–170.
Famotydyna	3 mm	minitabletki flotacyjne	<i>Drug Deliv.</i> 2014; 21(6), 459–466.
Furosemid	2,8 mm	minitabletki flotacyjne	<i>J Pharm Sci.</i> 2009; 98(6): 2122–2132.
8-Prenylnaringenina	2 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2007; 65(1): 78–84.
Hydrokortyzon	2 mm, 3 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2013; 39(8): 1167–1174.
Ibuprofen	2,5 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2006; 32(1): 95–106.
Itrakonazol	2 mm	minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm</i> 2017; 113: 157–167.
Karbamazepina	3 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>J Pharm Pharmacol.</i> 2017; 69(4), 471–479.
Pregabalina	4 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Der Pharm Lett.</i> 2016; 8(2): 277–283.
Teofilina	3 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2015; 41(4): 623–630.
Witamina B ₁₂	2,5 mm	minitabletki o kontrolowanym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2013; 84(1): 132–137.
Insulina	2,5 m	minitabletki dojelitowe	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2016; 108: 76–82.
Naprosken	3 mm	minitabletki dojelitowe o pulsacyjnym uwalnianiu	<i>Saudi Pharm J.</i> 2016; 24(1): 64–73.
Deksametazon	3 mm	minitabletki o opóźnionym uwalnianiu w okrężnicy	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2000; 26(12): 1239–1246.
Nifedypina	3 mm	minitabletki o dwufazowym uwalnianiu	<i>J Control Release.</i> 2004; 95(3), 381–389.
Walsartan	3 mm	minitabletki o pulsacyjnym uwalnianiu	<i>AAPS PharmSciTech.</i> 2017; 18(2): 349–357.
Tabletkowanie po granulacji na sucho			
Chlorowodorek chininy, ibuprofen	2 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 2011; 416(1): 164–170.
Mesalazyna	3 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Brazilian J Pharm Sci.</i> 2013; 49(3): 529–536.
Esomeprazol	2,5 mm	minitabletki dojelitowe	<i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2017; 39: 156–165.
Tabletkowanie po granulacji na mokro			
Desmopresyna	3 mm	minitabletki o natychmiastowym lub opóźnionym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2004; 57(1): 85–91.
Hydrokortyzon	3 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>BMJ Paediatr Open.</i> 2018; 2(1): 1–7.
Cyprofloksacyna	3 mm	minitabletki flotacyjne	<i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2008; 18(2): 133–138.
Lewodopa	3 mm	minitabletki flotacyjne	<i>Int J Pharm.</i> 2008; 364(1): 54–63.
Ryboflawina	4 mm	minitabletki flotacyjne	<i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2006; 16(5): 351–356.
Dipirydamol	2 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu, niezależnym od pH	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2008; 34(1): 46–52.
Wenlafaksyna	2 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 2015, 488(1–2): 86–94.
Diklofenak	2 mm, 3 mm	minitabletki o opóźnionym uwalnianiu	<i>Acta Pol Pharm – Drug Res.</i> 2020; 77(4): 619–628.
Pantoprazol	3 mm	minitabletki o opóźnionym uwalnianiu	<i>Pharmazie</i> 2019; 74(8): 467–470.

Tabela 3. Przykłady metod stosowanych do sporządzania minitabletek cd.

Table 3. Examples of minitablets preparation methods cont.

Substancja lecznicza	Średnica tabletek	Rodzaj formulacji	Piśmiennictwo
Tabletkowanie ekstrudatów			
Aksetyl cefuroksymu	3 mm	minitabletki flotacyjne o dwufazowym uwalnianiu	<i>Drug Deliv.</i> 2015; 22(1): 125–135.
Ibuprofen	2 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Int J Pharm.</i> 2000; 199(2): 195–203.
Kwas 5- aminosalicylowy	2 mm	minitabletki o opóźnionym uwalnianiu w okrężnicy	<i>Drug Dev Ind Pharm.</i> 2011; 37(10): 1150–1159.
Benzoesan sodu	2 mm	minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2014; 88(2): 455–461.
Tabletkowanie nanowłókien			
Prednizon	2 mm	minitabletki o natychmiastowym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2017; 114: 213–220.
Ekstruzja topliwa			
Ibuprofen, teofilina	1,75 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2009; 73(1): 140–145.
Winian metoprololu	3 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	<i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2009; 72(2): 463–470.
Ekstruzja topliwa połączona z formowaniem wtryskowym			
Klotrimazol	1,5 mm	minitabletki o przedłużonym uwalnianiu	Tech Conf – ANTEC, Conf Proc. 2017, 1836–1839.

Metody oceny jakości minitabletek

W Farmakopei Polskiej, będącej tłumaczeniem Farmakopei Europejskiej, w monografii Compressi – Tabletki, brak jest wskazań dotyczących warunków prowadzenia badań dla minitabletek. Według wymagań Farmakopei Europejskiej 10. małe tabletki umieszczane w saszetkach stanowiących pojedynczą dawkę preparatu mogą być klasyfikowane jako granulaty. Z tego względu w ocenie jakości minitabletek bierze się pod uwagę badanie jednolitości masy, jednolitości zawartości, jednolitości jednostek preparatów dawkowanych, badanie odporności na ścieranie i zgniatanie, badanie czasu rozpadu oraz badanie uwalniania substancji leczniczej. Stosowane są również badania niefarmakopealne takie jak: czas zwilżania, zdolność chłonięcia wody, kąt zwilżania, zawartość wilgoci oraz alternatywne metody pomiaru czasu rozpadu i badań uwalniania [13].

Ponieważ farmakopealne badania zostały opracowane dla tabletek standardowych rozmiarów, zastosowanie ich w przypadku minitabletek może stwarzać różnego rodzaju trudności. Badania jednolitości masy, jednolitości zawartości substancji leczniczej oraz jednolitości jednostek preparatów dawkowanych w przypadku minitabletek o masie kilku miligramów wymagają zastosowania wagi analitycznej o odpowiedniej dokładności. Do badania ścieralności prowadzonego według zaleceń farmakopealnych należy użyć minitabletek o łącznej masie co najmniej 6,5 g, co oznacza ponad 650 minitabletek o średniej masie 10 mg, lub ponad 1625 minitabletek o masie 4 mg. Z tego względu w piśmiennictwie proponowane są metody alternatywne, np. z dodatkowym wypełnieniem friabilatora za pomocą szklanych kulek

[22, 23]. Gaber i wsp. [22] do badania ścieralności stosowali 1 g minitabletek oraz 20 szklanych kulek o średnicy ok. 5 mm, a Weyenberg i wsp. [23] 10 minitabletek oraz 100 szklanych kulek o średnicy 4 mm. W pierwszym przypadku czas badania był zgodny z zaleceniami farmakopealnymi, a w drugim został wydłużony do 10 min. Prędkość obrotów friabilatora wynosiła zgodnie z farmakopeą 25 obr./min.

Ze względu na średnicę minitabletek, również badanie odporności na zgniatanie może stwarzać pewne problemy, ponieważ umieszczenie ich w szczękach aparatu może być niemożliwe lub zakres pomiarowy urządzenia zbyt mały. W związku z tym do przeprowadzenia tego typu oznaczeń stosowane są również analizatory tekstury, charakteryzujące się większą czułością pomiarów i możliwością użycia sond o różnej średnicy i kształcie [24–26].

Badanie czasu rozpadu tabletek niepowlekanych, według wytycznych farmakopealnych, przeprowadza się przy użyciu aparatu, którego siatka ma oczka wielkości 2 mm, a objętość medium w badaniu wynosi ok. 800–900 mL. W przypadku minitabletek o średnicy 2 mm lub mniejszej czas rozpadu może być błędnie odczytany, gdyż mogą przechodzić przez oczka siatki. Poza tym, czas rozpadu tak niewielkich form w dużej objętości medium może nie odzwierciedlać mechanizmu i czasu rozpadu w warunkach *in vivo*. Jest to szczególnie istotne w przypadku postaci mini-ODT. W publikacjach opisywane są specjalne urządzenia, jak również przystawki do analizatora tekstury przeznaczone do pomiaru czasu rozpadu minitabletek w znacznie mniejszej objętości medium, zapewniającej jednocześnie większą precyzję pomiaru niż w aparacie

farmakopealnym. Sieber i wsp. [27] skonstruowali aparat do badania czasu rozpadu minitabletek w objętości medium < 1 mL i porównywali go z komercyjnym aparatem do badania czasu rozpadu tabletek ODT (OD-mate, Higuchi, Japonia) oraz zmodyfikowanym aparatem farmakopealnym wyposażonym w siatkę o wielkości oczek 710 µm. Czas rozpadu różnych serii minitabletek o średnicy 2 mm zmierzony w aparacie własnej konstrukcji mieścił się w zakresie od 1,5 s do 14,2 s, podczas gdy w aparacie farmakopealnym wartości te wynosiły od 6,9 s do 16,4 s. Względne odchylenia standardowe pomiarów przeprowadzonych za pomocą aparatów OD-mate oraz skonstruowanego przez autorów były znacznie mniejsze niż w przypadku zmodyfikowanej metody farmakopealnej, co wskazuje przydatność tych urządzeń do badań minitabletek. Czas rozpadu minitabletek mierzono również stosując prostą metodę szalek Petriego z wizualnym określaniem punktu końcowego rozpadu tabletek [26].

W przypadku minitabletek ODT, poza badaniami czasu rozpadu, wykonuje się również badania czasu zwilżania i ilości wody zaabsorbowanej przez zwilżone tabletki [15, 26].

W piśmiennictwie opisano różne metody oceny szybkości uwalniania substancji leczniczej z minitabletek. Modyfikacje metody badania dotyczyły najczęściej rodzaju zastosowanego aparatu, objętości medium oraz prędkości obrotu łopatek lub koszyczków aparatu [28]. Tissen i wsp. [16] do badania uwalniania substancji leczniczej z minitabletek o średnicy 1 mm i 2 mm zastosowali farmakopealny aparat koszyczkowy. Minitabletki odpowiadające pojedynczej dawce substancji leczniczej umieszczano w zlewkach aparatu, zawierających 900 mL medium. Badanie prowadzono z prędkością obrotu łopatek 50 lub 100 rpm. Berthelsen i wsp. [29] do badania uwalniania substancji czynnej z minitabletek stosowali aparat farmakopealny nr 2 ze zmniejszonymi łopatkami i zlewkami o pojemności 250 mL. Stwierdzono, że dynamika ruchu mieszała pozostawała taka sama jak w oryginalnym urządzeniu. Potwierdzają to badania Hellberg i wsp. [28], w których oceniono wpływ modyfikacji metod badania uwalniania na profile uwalniania salicylanu choliny z minitabletek o średnicy 2 mm. Aparat ze zmniejszonymi łopatkami pozwalał na uzyskanie takiego samego profilu uwalniania z 6 minitabletek, jak standardowy aparat farmakopealny w przypadku użycia 21–23 minitabletek. Stwierdzono, że największy wpływ na szybkość uwalniania salicylanu choliny miała prędkość obrotowa mieszadeł [28].

Shirai i wsp. [30] zaproponowali uproszczoną metodę badania ilości uwolnionej substancji leczniczej z granulatu, która może być zastosowana

również w przypadku minitabletek. Powlekany granulaty zawierający 50 mg sparfloksacyny umieszczali w strzykawce i rozpraszali w 10 mL wody destylowanej. Zawartość strzykawki sączono przez nastrzykawkowy sączonek membranowy i oznaczano spektrofotometrycznie [30].

Kierunki badań formulacyjnych w zakresie minitabletek

Zalety minitabletek oraz przedstawione powyżej możliwości stosowania ich u pacjentów różnych grup wiekowych i terapeutycznych dały podstawę do opracowywania form o modyfikowanym uwalnianiu. Brak tego rodzaju preparatów, zwłaszcza przeznaczonych do stosowania w terapii pediatrycznej, spowodował intensyfikację prac badawczych ukierunkowanych na formułowanie minitabletek o natychmiastowym, przedłużonym, opóźnionym lub kontrolowanym uwalnianiu, w tym również w postaci wielokompartментowych systemów gastroretencyjnych oraz preparatów mukoadhezyjnych.

Przykładem zaawansowanej technologicznej formuacji o natychmiastowym uwalnianiu są minitabletki o włóknistej strukturze i średnicy 2 mm, sporządzone poprzez kompresję nanowłókien zawierających poliwinylpirolidon i prednizon (9+1). W wyniku elektroprzędzenia uzyskano formę amorficzną substancji leczniczej. Proces tabletkowania nie wymagał stosowania substancji pomocniczych. Nanowłókna o średnicy ok. 400–500 nm pod wpływem kompresji (10 MPa) uległy częściowemu zniszczeniu jedynie na powierzchni sporządzonych minitabletek. Minitabletki charakteryzowały się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną i ścieralnością wynoszącą 0,03%. W badaniach uwalniania wykazano całkowite uwalnianie prednizonu z nanowłókien już po ok. 5 minutach, natomiast z minitabletek po 20 minutach [21].

Minitabletki o modyfikowanym uwalnianiu

W celu uzyskania przedłużonego uwalniania substancji czynnej z minitabletek, stosowane jest powlekanie rdzeni funkcyjną otoczką polimerową lub tworzenie matrycowych tabletek z użyciem polimerów rozpuszczalnych lub nierozpuszczalnych w wodzie, a także różnych substancji lipidowych [18].

Spośród polimerów hydrofilowych najczęściej stosowana jest hydroksypropylometyloceluloza (HPMC), tworząca w środowisku przewodu pokarmowego hydrożel, utrudniający dyfuzję substancji czynnej z matrycy. Mohamed i wsp. [31] opracowali minitabletki zawierające teofilinę lub

hydrokortyzon o różnej zawartości HPMC. Wykazano spowolnienie uwalniania obu substancji leczniczych, proporcjonalne do zawartości HPMC w minitabletkach.

De Brabander i wsp. [18] do sporządzenia matrycowych minitabletek z ibuprofenem, zastosowali воск mikrokrystaliczny jako nośnik spowalniający uwalnianie. Oceniono wpływ zawartości ibuprofenu oraz skrobi i maltodekstryny na szybkość uwalniania substancji czynnej. Wykazano, że dzięki wytworzeniu matrycy lipidowej możliwa jest modyfikacja szybkości uwalniania, poprzez zmianę proporcji wosku do pozostałych składników formulacji, nawet gdy substancja lecznicza stanowi 60% masy minitabletki.

Regularny kształt minitabletek i stosunkowo niewielkie rozmiary umożliwiają ich efektywne powlekanie w warstwie fluidalnej. W ten sposób uzyskano m.in. efekt przedłużonego uwalniania winianu metoprololu zgodnie z kinetyką zbliżoną do zerowego rzędu z minitabletek powlekanych Eudragitem NE 40D [17]. Jest to polimer będący pochodną kwasu metakrylowego, nierozpuszczalny w wodzie, tworzący otoczkę spowalniającą uwalnianie niezależnie od wartości pH.

Metodę powlekania polimerami zabezpieczającymi substancję leczniczą przed oddziaływaniem kwaśnego środowiska soku żołądkowego stosuje się również do sporządzania minitabletek dojelitowych. Omari [32] sporządził kapsułki zawierające minitabletki o średnicy 2,5 mm z esomeprazolem, powlekane otoczką kopolimeru kwasu metakrylowego (emulsja Acryl-EZE). Polimer zapewniał barierowość w kwaśnym środowisku, natomiast w buforze fosforanowym o pH = 6,8 następowało całkowite uwolnienie esomeprazolu po ok. 30 minutach. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazano biorównoważność z preparatem handlowym Nexium® w formie tabletek dojelitowych typu MUPS.

Szczepańska i wsp. [24] sporządzili minitabletki o średnicy 2 mm i 3 mm zawierające diklofenak sodu, powlekane wodną dyspersją Eudragitu L 30 D-55 w aparacie fluidalnym. Zarówno otoczką polimerową o grubości 40 µm, jak i 60 µm stanowiła skuteczną barierę chroniącą przed uwolnieniem substancji leczniczej w żołądku. Stwierdzono wpływ grubości otoczki, a także wielkości minitabletek na szybkość uwalniania substancji w fazie buforu o pH 6,8. W przypadku minitabletek o średnicy 2 mm, naniesienie grubszej warstwy otoczki na rdzeń powodowało spowolnienie uwalniania substancji leczniczej w fazie buforu. W przypadku minitabletek o średnicy 3 mm efekt był odwrotny. Stwierdzono, że cieńsza otoczką powodowała pęcznienie tabletki w fazie kwasu i spowolnienie uwalniania w fazie buforu.

W badaniach dotyczących minitabletek z pantoprazolem sodu, ocenę poddano m.in. wpływ rodzajów polimerów do wytwarzania otoczek dojelitowych i ich grubości na barierowość w środowisku kwaśnym oraz na profil uwalniania w buforze, w porównaniu z większymi tabletkami, tj. o średnicy 5 mm [25]. Wykazano, że grubość otoczki niezależnie od rodzaju polimeru stwarza wystarczające zabezpieczenie przed wcześniejszym uwolnieniem substancji leczniczej w środowisku kwaśnym, natomiast w przypadku większych tabletek stwarza ryzyko utraty części substancji leczniczej. Ponadto, szybkość uwalniania pantoprazolu z minitabletek do buforu o pH = 6,8 była większa niż z tabletek.

De Souza i wsp. [33] również stosowali Eudragit L 30 D-55 do powlekania rdzeni minitabletek z mesalazyną o różnej zawartości politlenku etylenu w celu wytworzenie formy dojelitowej o przedłużonym uwalnianiu. Uzyskano w ten sposób spowolnione uwalnianie mesalazyny w środowisku buforu o pH = 6,0 i 7,2 przez 2 h.

Metodę powlekania zastosowano także w przypadku minitabletek o celowanym działaniu w okrężnicy [34]. Na rdzenie minitabletek nanoszono 3 rodzaje otoczek, tj. rozpuszczalną w środowisku kwaśnym – Eudragit E jako wewnętrzną, następnie z HPMC oraz dojelitową z octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy (Aqoat LF) jako zewnętrzną. Otoczką dojelitową zapewniającą ochronę przed działaniem soku żołądkowego ulegała rozpuszczeniu w świetle jelita cienkiego, jakkolwiek z rdzenia minitabletek zabezpieczonego otoczką z Eudragitu E, uwalnianie następowało dopiero w okrężnicy, w miejscu w którym doszło do powstania stanu zapalnego i obniżenia pH do wartości < 5.

Jednym z rozwiązań technologicznych jest wytwarzanie preparatów o dwufazowym uwalnianiu substancji leczniczej, zawierających minitabletki o szybkim i przedłużonym uwalnianiu substancji leczniczej. W tym celu sporządza się 2 rodzaje minitabletek, tj. z dawką inicjującą i podtrzymującą uwalnianie substancji leczniczej, które w odpowiedniej ilości umieszczane są w kapsułkach żelatynowych twardych. Ten sposób postępowania zastosowano przy opracowywaniu minitabletek z aksetylem cefuroksymu charakteryzującym się trudną rozpuszczalnością w wodzie [35]. Aby zapewnić przyspieszenie jego rozpuszczania, sporządzono minitabletki ze stałym rozproszeniem aksetylu cefuroksymu z polimerem Poloksamer 188 i mikrokrystaliczną amorficzną krzemionką, co zapewniło uwolnienie odpowiedniej dawki inicjującej. Z kolei w celu uzyskania przedłużonego uwalniania, do sporządzania minitabletek użyto HPMC, chitozan i sól sodową

karboksymetylocelulozy. Uzyskano w ten sposób korzystny profil uwalniania, tj. 30% rozpuszczonej substancji leczniczej po godzinie oraz stopniowe uwalnianie ze stałą szybkością pozostałej ilości substancji leczniczej przez kolejne 11 godzin. Jest to przykład kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Zaletą form o dwufazowym uwalnianiu substancji leczniczej jest nie tylko zmniejszenie częstotliwości dawkowania leku, lecz także możliwość dopasowania prowadzonej farmakoterapii do fizjologicznego rytmu dobowego oraz potrzeb pacjenta. Przykładem takiej formulacji jest doustny system zawierający nifedypinę w postaci mieszaniny minitabletek o średnicy 3 mm oraz tabletek o średnicy 4 mm i 5 mm o różnym składzie i właściwościach [36]. Minitabletki i tabletki wytwarzano metodą bezpośredniego tabletkowania, a następnie część z nich stosowano jako rdzenie do wytworzenia tabletek płaszczykowych o średnicy 5 mm. W efekcie otrzymano minitabletki o natychmiastowym uwalnianiu, zawierające stałe rozproszenie nifedypiny z PEG 4000 oraz minitabletki lub tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawierające różne ilości HPMC o dużej lepkości. Minitabletki i tabletki łączono w różnych proporcjach w pojedynczej kapsułce. Otrzymano w ten sposób 10 różnych systemów charakteryzujących się m.in. dwufazowym lub trójfazowym uwalnianiem substancji leczniczej, spowolnionym uwalnianiem przez 8 h, a następnie szybkim uwolnieniem pozostałej części nifedypiny po tym czasie, a także uwalnianiem nifedypiny przez 4 h po 8-godzinny okres opóźnienia [36].

Ciekawą propozycją są minitabletki o pulsacyjnym uwalnianiu substancji leczniczej zawierające nanokryształy walsartanu stabilizowane różnymi ilościami Poloxameru 188 [37]. Nanokryształy mieszano z krospowidonem lub glikolanem sodowym skrobi i celulozą mikrokrystaliczną i prasowano w postać minitabletek o średnicy 3 mm. Poprzez zastosowanie nanokryształów o różnej rozpuszczalności, zmiennych proporcji składników masy tabletkowej i dodatkowo powlekania wybranych formulacji etylocelulozą, uzyskano minitabletki różniące się kinetyką uwalniania walsartanu, tj. o natychmiastowym uwalnianiu, opóźnionym uwalnianiu i przedłużonym uwalnianiu, a następnie łączono je w kapsułkach żelatynowych w różnych kombinacjach. Uzyskano w ten sposób m.in. układ z którego po ok. 4 h uwalniało się ok. 40% walsartanu, a po ok. 7 h pozostała część substancji leczniczej. Przyjęcie takiego preparatu przed snem ma na celu zapobieganie występowaniu przełomów nadciśnieniowych w godzinach porannych, a przez to zwiększenie bezpieczeństwa terapii w stosunku do zwykłych

preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Podobne systemy opracowano także dla leków stosowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów: lornoksykamu i naproksenu.

Innego rodzaju rozwiązanie zaproponowali Lopes i wsp. [38] opracowując tabletki z ibuprofenem o zmodyfikowanym uwalnianiu. W tym celu sporządzono minitabletki o przedłużonym uwalnianiu, stosując HPMC lub etylocelulozę. Masę tabletkową zawierającą ibuprofen, celulozę mikrokrystaliczną, kroskarmelozę sodową oraz minitabletki o przedłużonym uwalnianiu sprasowano uzyskując tabletki o średnicy 13 mm. W badaniach uwalniania potwierdzono natychmiastowe uwolnienie ibuprofenu z matrycy tabletkowej, tj. co najmniej 50% już po 2 minutach badania, zależnie od składu formulacji oraz stopniowe, zbliżone do kinetyki 0-rzędu, uwalnianie substancji leczniczej z minitabletek przez kolejne 8 h.

W przypadku substancji leczniczych wchłanianych w żołądku lub początkowym odcinku jelita cienkiego, wydłużenie czasu przebywania może zwiększyć dostępność biologiczną. Opracowane przez Goole i wsp. [39] flotacyjne minitabletki o średnicy 3 mm, zawierające mieszaninę HPMC, palmitynostearynianu glicerylu, laktozy, węglanu wapnia, wodorowęglanu sodu i kwasu winowego zapewniały przedłużone uwalnianie lewodopy i karbidopy nawet do 20 godzin. W kontakcie z sokiem żołądkowym, następowało wydzielanie dwutlenku węgla powodującego flotację minitabletek. Powlekanie minitabletek nierozpuszczalnym polimerem (Eudragit RL 30D) powodowało zatrzymywanie pęcherzyków dwutlenku węgla w spęczniającej matrycy minitabletek i dzięki temu wydłużenie czasu flotacji i uwalniania substancji leczniczej do ok. 24 godzin. Minitabletki flotacyjne zawierające furosemid, aksetyl cefuroksymu, nimodypinę, bursztynian metoprololu, famotydynę, kaptopril, cyprofloksacynę i ryboflawinę były także przedmiotem innych prac badawczych.

Opracowanie monolitycznych doustnych preparatów mukoadhezyjnych do połykania nie znajduje większego zainteresowania ze względu na liczne problemy wynikające m.in. ze zmienności pH środowiska uwalniania zależnego od rodzaju schorzenia oraz motoryki przewodu pokarmowego wpływającej na zróżnicowane siły adhezji do błony śluzowej. Ponadto, duże lokalne stężenie substancji leczniczej w miejscu wchłaniania może stać się przyczyną działania drażniącego. Z tego względu tylko wielokompartментowe bioadhezyjne postacie leku brane są pod uwagę, gdyż dawka leku rozdzielona pomiędzy zbiorniczki, których punkt styku jest ograniczony do niewielkiej powierzchni, zmniejsza ryzyko wystąpienia

działań niepożądanych. Przykładem tej grupy postaci leku są mukoadhezyjne minitabletki o średnicy 1,5 mm z kalcytoniną [40]. Do ich sporządzania użyto tiolowany chitozan jako mukoadhezyjny polimer II generacji oraz glutation jako promotor wchłaniania. W badaniach *in vitro* używano w ten sposób szybkie uwalnianie ok. 70% substancji leczniczej w ciągu pierwszej godziny oraz spowolnione przez kolejne 3 godziny. Efekt farmakologiczny, w postaci obniżenia poziomu wapnia we krwi po podaniu leku szczurom, utrzymywał się przez ok. 12 h.

Urządzenia dozujące minitabletki

W zależności od rodzaju preparatu i potrzeb pacjenta, jednorazową dawkę leku może stanowić jedna lub wiele minitabletek. Dlatego prawidłowe odmierzenie i podanie określonej liczby minitabletek bezpośrednio z opakowania wielodawkowego może okazać się problematyczne. Wśród osób starszych cierpiących na chorobę Parkinsona lub mających problemy ze wzrokiem, wadą minitabletek może być ich niewielka średnica utrudniająca odliczanie zalecanej liczby jednostek leku. Ponadto, dozowanie minitabletek bezpośrednio z opakowania wielodawkowego zarówno przez pacjentów, jak i ich opiekunów może prowadzić do rozsypywania i gubienia tabletek, a w konsekwencji skutkować poważnymi błędami terapeutycznymi.

Z tego względu, w celu ułatwienia prawidłowego dawkowania minitabletek, do ich podawania stosuje się kapsułki i saszetki, w których umieszcza się określoną liczbę minitabletek, stanowiącą pojedynczą dawkę leku. Stosuje się również dozowniki w postaci odpowiednich łyżek, nakładek dozujących, zbiorników lub urządzeń elektronicznych pozwalających dokładnie odmierzyć pożądaną liczbę minitabletek z opakowania wielodawkowego [41].

Zaletą umieszczania minitabletek w kapsułce lub saszetce jest możliwość łączenia kilku substancji leczniczych w różnych dawkach w jednej jednostce dawkowania, co jest szczególnie przydatne w przypadku pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe, u których konieczna jest terapia skojarzona za pomocą kilku produktów leczniczych. Tak przygotowana, zindywidualizowana postać leku, mogłaby wyeliminować błędy wynikające z polipragmacji oraz przyczynić się do lepszego przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych [7].

Do dozowania i podawania bezpośrednio do jamy ustnej minitabletek, peletek, proszków lub granulatów stosowane są także podłużne saszetki określane terminem *stick-pack*. Do podania

takich form może służyć także system słomki do picia XStraw®, z umieszczonym w środku produktem leczniczym. Wadą tych dwóch rozwiązań w porównaniu z opisanymi wcześniej saszetkami i kapsułkami są koszty związane z dostosowaniem dużych linii produkcyjnych do ich wytwarzania [41].

Do pobierania właściwej dawki minitabletek, proponowana jest także metoda wolumetrycznego odmierzania przy użyciu miarek dozujących. Dokładność tej metody podobnie jak bezpośrednie odliczanie ilości minitabletek z opakowania zbiorczego, niesie jednak za sobą ryzyko błędów związanych z dawkowaniem. W związku z czym rozwijane są obecnie inne, bardziej precyzyjne, urządzenia do dozowania minitabletek [41].

Przykładem takiego dozownika jest łyżka firmy Knoll, posiadająca 50 zagłębień o średnicy 2 mm, do których nabierane są minitabletki z pojemnika zbiorczego. Trudnościami pojawiającymi się podczas jej użytkowania są najczęściej niedokładne wypełnienie wszystkich zagłębień podczas odmierzania dawki leku oraz brak możliwości modyfikowania liczby pobieranych ze zbiornika minitabletek [7].

Innym rodzajem urządzeń są dozowniki dawkujące pojedyncze jednostki preparatu. Zbudowane są z cylindrycznego pojemnika z nakładką dozującą minitabletki poprzez jednokrotny obrót zbiornika. Modyfikacją tego typu dozownika jest zastąpienie mechanizmu obrotowego przyciskiem zwalniającym tabletkę z pojemnika zbiorczego, który wymaga mniejszego nakładu siły i zaangażowania manualnego pacjenta. Wadą tego rodzaju dozowników jest konieczność liczenia uwalnianych tabletek, co może prowadzić do błędów w dawkowaniu leku [7].

Dostępne są również urządzenia umożliwiające jednorazowe pobranie większej liczby minitabletek, zgodnej z przepisaną dla pacjenta dawką leku. Jednym z nich jest nakładka dozująca minitabletki *Philips Medisize*, umożliwiająca precyzyjne dawkowanie minitabletek o średnicy od 2 mm do 2,5 mm [41]. Nakładka zbudowana jest z dysku liczącego, komory dozującej wyposażonej w ruchomą, przezroczystą tarczę z otworem, przez który można wysypać odmierzoną ilość minitabletek oraz nakrętki zabezpieczającej urządzenie przed dostępem dzieci. Dozownik posiada uniwersalną nasadkę na szyjkę butelek o średnicy 38 mm oraz zewnętrzny pierścień, za pomocą którego można wybrać liczbę dozowanych minitabletek. Jednorazowo za pomocą nasadki można pobrać do 20 minitabletek, a przezroczyste elementy zabezpieczające urządzenia umożliwiają kontrolę dokładności wypełnienia poszczególnych otworów dysku liczącego.

W zbliżony sposób skonstruowany jest inteligentny dozownik SMTS (*smart MiniTablet Dispenser*), który podobnie jak nasadka *Philips Medisize* nie posiada własnego zbiornika na minitabletki, lecz zakończony jest nakładką o kształcie dopasowanym do buteleczki, będącej opakowaniem zbiorczym leku [42]. Po zwolnieniu blokady, palcem wskazującym obraca się tarczę dozownika do uzyskania pożądanej liczby minitabletek w przedziale odbiorczym dozownika. Dodatkowo skala na zbiorniczku pozwala skontrolować właściwą liczbę minitabletek. Taki mechanizm dozujący stwarza mniejsze ryzyko wystąpienia błędów wynikających z niewłaściwego wypełnienia szczelin urządzenia [43].

Przykładem dozownika innego rodzaju, złożonego z cylindrycznego zbiornika i tarczy o regulowanej liczbie szczelin, jest urządzenie zaprojektowane przez Breitreutz'a i Wazlawika [7]. Podczas obrócenia go zbiornikiem ku górze, szczeliny tarczy wypełniają się minitabletkami, które po powrocie do pozycji wyjściowej można wysypać przez rurkę wylotową [7].

Dozownikiem obciążonym najmniejszym ryzykiem błędów dawkowania oraz umożliwiającym pobieranie minitabletek przez pacjentów cierpiących na zaburzenia motoryczne jest, opracowany przez Bredenberg i wsp. [44], elektroniczny podajnik dozujący. Urządzenie posiada własny zbiornik na minitabletki, ekran i przyciski umożliwiające wybór dowolnej liczby jednostek leku. Po wprowadzeniu komendy, tabletki podawane są ze zbiornika, zliczane za pomocą fotokomórki, a następnie wydawane na zewnątrz urządzenia.

Przydatność automatycznego dozownika leku oceniono w badaniach klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z chorobą Parkinsona, leczonych lewodopą. Ponad 85% badanych uznało to urządzenie za odpowiedni i niezawodny sposób na dozowanie elastycznej dawki lewodopy

w postaci minitabletek i wyraziła chęć wprowadzenia takiego rozwiązania zamiast dotychczas stosowanych tabletek [7].

Obecnie żaden z wymienionych dozowników nie jest komercyjnie stosowany do podawania leków. Główną przyczyną są złożone procedury rejestracyjne, wymagające rozwijania projektu dozowników równoległe z produktami leczniczymi oraz udowodnienia ich użyteczności w dedykowanych badaniach klinicznych [41].

Minitabletki podawane inną drogą niż doustna

Prace badawcze dotyczące formułowania minitabletek nie ograniczają się tylko do podania doustnego. Jest wiele przykładów zastosowania ich w terapii okulistycznej i ginekologicznej. Na podstawie piśmiennictwa w tabeli 4 zebrano przykłady stosowanych lub opracowywanych minitabletek. Wśród preparatów do oka wyróżnia się minitabletki do umieszczania w worku spojówkowym lub do implantacji. Otrzymuje się je metodą bezpośredniego tabletkowania lub poprzez granulację. Optymalizacja składu i sposób wytwarzania dostosowana jest do przeznaczenia. Większe stężenie substancji leczniczej w części przedrogówkowej i komorze oka uzyskuje się poprzez wytwarzanie mukoadhezyjnych minitabletek zawierających zazwyczaj mieszaninę polimerów, z których jeden powinien charakteryzować się właściwościami mukoadhezyjnymi, pozostałe właściwościami pęczniającymi. Po zetknięciu z płynem łzowym następuje stopniowe uwalnianie substancji leczniczej na skutek hydratacji polimeru. Opracowano kilka preparatów w formie minitabletek mukoadhezyjnych z azotanem pilokarpiny, tymololem i cyprofloksacyną, a także tabletek implantacyjnych z gancyklowirem i deksametazonem oraz acetonidem fluocynolonu. Zaletą tych form leków jest także brak konieczności stosowania środków konserwujących [45, 46]. Przykłady preparatów w formie minitabletek podawanych do oka przedstawiono w tabeli 4.

Innym ciekawym przykładem minitabletek mukoadhezyjnych jest dopochwowa postać leku zawierająca chlorowodorek heksyloamoniowy, stosowany w terapii fotodynamicznej raka szyjki macicy [47]. Jako składniki matrycy polimerowej stosowano pochodne celulozy, tj. HPMC, MC, HPC i EC oraz celulozę mikrokrystaliczną. Wykazano, że minitabletki wytwarzane z zastosowaniem HPMC i HPC charakteryzują się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną oraz bardzo dobrą bioadhezją do komórek nabłonkowych pochwy. Obie serie minitabletek cechowały się uwalnianiem substancji leczniczej ze stałą szybkością niezależnie od pH, co wskazuje, że mogą

Tabela 4. Przykłady preparatów w formie minitabletek podawanych do oka.

Table 4. Examples of minitablet formulations administered to the eye.

Substancja lecznicza	Średnica	Postać leku
Acyklowir	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu
Cyprofloksacyna	3 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o kontrolowanym uwalnianiu
Cyprofloksacyna	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu
Fluoresceina	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne
Gentamycyna	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne
Lewofloksacyna	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu
Piroteksam	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu
Tymolol	3 mm i 3,5 mm	Minitabletki mukoadhezyjne o przedłużonym uwalnianiu
Wankomycyna	2 mm	Minitabletki mukoadhezyjne

znaleźć zastosowanie w farmakoterapii kobiet, bez względu na wiek pacjentki.

Podsumowanie

Ze względu na liczne zalety, minitabletki stanowią postać leku dogodną do stosowania w farmakoterapii wszystkich grup wiekowych pacjentów, w tym również pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. Możliwość precyzyjnego doboru dawki substancji leczniczej zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Mogą być aplikowane jako pojedyncze jednostki leku lub w formie wielokompartimentowej, np. kapsulek zawierających minitabletki. Również możliwość opracowania minitabletek w formie o modyfikowanym uwalnianiu, a zatem też modyfikowanym działaniu sprzyja poprawie jakości farmakoterapii.

Nie bez znaczenia jest fakt opracowywania technologii dla jednej receptury minitabletek, których dawkowanie regulowane jest liczbą jednostek leku umieszczanych zazwyczaj w kapsułce, podczas gdy w przypadku tabletek zawierających różne dawki leku, każda z form jest oddzielnie wytwarzana i badana. Ponadto, technologia wytwarzania minitabletek jest korzystna ekonomicznie, gdyż jest procesem analogicznym do wytwarzania tabletek. Nie wymaga więc zwiększania kosztów produkcji ze względu na możliwość wykorzystania aparatury technologicznej stanowiącej wyposażenie jednostek przemysłowych produkujących tabletki. Dotyczy to również aparatury stosowanej do oceny jakości postaci leku. Z punktu widzenia wytwórczego jest to także forma korzystniejsza niż inne układy wielokompartimentowe, np. peletki lub granulaty.

Piśmiennictwo

- Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: Similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs* 2014; 74(16): 1871–1889.
- Rautamo M, Kvarnström K, Siven M, Airaksinen M, Lahdenne P, Sandler N. A focus group study about oral drug administration practices at hospital wards—aspects to consider in drug development of age-appropriate formulations for children. *Pharmaceutics* 2020; 12(2): 1–14.
- Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(5): 839–847.
- Thabet Y, Klingmann V, Breitkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58: S26–35.
- Chandrasekaran P, Kandasamy R. Solid oral flexible formulations for paediatric and geriatric patients: Age-appropriate formulation platforms. *Indian J Pharm Sci*. 2018; 80(1): 14–25.
- Niwiński K, Brniak W, Jachowicz R. Farmaceutyczne aspekty terapii geriatrycznej. *Wm Pol*. 2018; 74(4): 247–53.
- Aleksovski A, Dreu R, Gasperlin M, Planinšek O. Mini-tablets: A contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015; 12(1): 65–84.
- Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TCG, Rademaker CMA, Schobben AFAM. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18(2): 241–249.
- Klingmann V, Linderskamp H, Meissner T, Mayatepek E, Moeltner A, Breitkreutz J, Bosse HM. Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2018; 201: 202–207.
- Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Frömke C, Bosse HM, Breitkreutz J, Meissner T. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: A randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr*. 2013; 163(6): 1728–1733.
- Sznitowska M, Kluk A, Brandt A, Sznurkowska K, Plata-Nazar K, Mysliwiec M, Kamińska B, Kotłowska H. Can preschool-aged children swallow several minitablets at a time? Results from a clinical pilot study. *Int J Pharm*. 2015; 485(1–2): 1–6.
- Hayakawa Y, Uchida S, Namiki N. Evaluation of the ease of taking mini-tablets compared with other tablet formulations in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 84: 157–161.
- Comoglu T, Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets—novel dosage forms for pediatric use. *Pharm Dev Technol*. 2019; 24(7): 902–914.
- Freerks L, Sommerfeldt J, Löper PC, Klein S. Safe, swallowable and palatable paediatric mini-tablet formulations for a WHO model list of essential medicines for children compound – A promising starting point for future PUMA applications. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020; 156(3): 11–19.
- Stoltenberg I, Breitkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011; 78(3): 462–469.
- Tissen C, Woertz K, Breitkreutz J, Kleinbude P. Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. *Int J Pharm*. 2011; 416(1): 164–170.
- Tomuta I, Leucuta SE. The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolong release coated minitablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007; 33(10): 1070–1077.
- De Brabander C, Vervaet C, Fiermans L, Remon JP. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *Int J Pharm*. 2000; 199(2): 195–203.
- Verhoeven E, De Beer TRM, Schacht E, Van den Mooter G, Remon JP, Vervaet C. Influence of polyethylene glycol/polyethylene oxide on the release characteristics of sustained-release ethylcellulose mini-matrices produced by hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluations. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 72(2): 463–470.
- McCarthy E, Johnston S, Barsom M, DiNunzio J. Melt extrusion and injection molding for the development of pharmaceutical mini-tablets – Case study using clotrimazole. *Annu Tech Conf – ANTEC, Conf Proc*. 2017; 1836–1839.
- Poller B, Strachan C, Broadbent R, Walker GF. A minitablet formulation made from electrospun nanofibers. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017; 114: 213–220.
- Gaber DM, Nafee N, Abdallah OY. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. *Int J Pharm*. 2015; 488(1–2): 86–94.
- Weyenberg W, Vermeire A, Vandervoort J, Remon JP, Ludwig A. Effects of roller compaction settings on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005; 59(3): 527–536.
- Szczepańska M, Scanu N, Sznitowska M. The effect of size of enteric-coated minitablets and type of the carrier on the in vitro release of diclofenac. *Acta Pol Pharm – Drug Res*. 2020; 77(4): 619–628.
- Szczepańska M, Sznitowska M. Comparison of the coating process and in vitro dissolution of 3 mm gastro-resistant minitablets and 5 mm gastro-resistant tablets with pantoprazole. *Pharmazie* 2019; 74(8): 467–470.
- Wasilewska K, Ciosek-Skibińska P, Lenik J, Srećić S, Basa A, Winnicka K. Utilization of ethylcellulose microparticles with rupatadine fumarate in designing orodispersible minitablets with taste masking effect. *Materials (Basel)*. 2020; 13(12): 1–22.
- Sieber D, Lazzari A, Quodbach J, Pein M. Applicability of two automated disintegration apparatuses for rapidly disintegrating (mini) tablets. *Pharm Dev Technol*. 2017; 22(2): 198–205.
- Hellberg E, Westberg A, Appelblad P, Mattsson S. Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020; (November): 102191. Dostępny w Internecie: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102191>. Dostęp 9.12.2020.
- Berthelsen R, Sjögren E, Jacobsen J, Kristensen J, Holm R, Abrahamsson B, Mullertz A. Combining in vitro and in silico methods for better prediction of surfactant effects on the absorption of poorly water soluble drugs – A fenofibrate case example. *Int J Pharm*. 2014; 473(1–2): 356–365.

30. Shirai Y, Sogo K, Yamamoto K, Kojima K, Fujioka H, Makita H, et al. A novel fine granule system for masking bitter taste. *Biol Pharm Bull.* 1993; 16(2): 172–7.
31. Mohamed FAA, Roberts M, Seton L, Ford JL, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of HPMC concentration on release of theophylline or hydrocortisone from extended release minitabets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013; 39(8): 1167–1174.
32. Omari DM. Formulation and In vitro/In vivo evaluation of esomeprazole enteric coated minitabets. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017; 39: 156–165.
33. De Souza DF, Goebel K, Andreazza IF. Development of enteric coated sustained release minitabets containing mesalamine. *Brazilian J Pharm Sci.* 2013; 49(3): 529–536.
34. Leopold CS, Eikeler D. Basic coating polymers for the colon-specific drug delivery in inflammatory bowel disease. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000; 26(12): 1239–1246.
35. Rao KV, Venkatchalam V V. Mucoadhesive biphasic minitabets of cefuroxime axetil: Formulation development, characterization and in vivo bioavailability study. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016; 35: 260–71.
36. Li YH, Zhu JB. Modulation of combined-release behaviors from a novel “tablets-in- capsule system.” *J Control Release.* 2004; 95(3): 381–389.
37. Biswas N, Kuotsu K. Chronotherapeutically Modulated Pulsatile System of Valsartan Nanocrystals – an In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2017; 18(2): 349–357.
38. Lopes CM, Lobo JMS, Pinto JF, Costa P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. *Int J Pharm.* 2006; 323(1–2): 93–100.
39. Goole J, Van Gansbeke B, Pilcer G, Deleuze P, Blocklet D, Goldman S, et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitabets containing levodopa and carbidopa. *Int J Pharm.* 2008; 364(1): 54–63.
40. Gugli D, Krauland AH, Bernkop-Schnürch A. Systemic peptide delivery via the stomach: In vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin. *J Control Release.* 2003; 92(1–2): 125–135.
41. Harris D, Hermans E, Klein S, Wagner-Hattler L, Walsh J. Age-appropriate solid oral formulations for pediatric applications with a focus on multiparticulates and minitabets: Summary of September 2019 EuPFI workshop. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020; 153(May): 222–5. Dostępny w Internecie: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.012>. Dostęp 9.12.2020.
42. Strickley RG. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *J Pharm Sci.* 2019; 108(4): 1335–65. Dostępny w Internecie: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.013>. Dostęp 22.09.2020.
43. Ranjith K, Mahalaxmi R. Pharmaceutical mini tablets. Vol. 7, International Journal of PharmTech Research. Elsevier Inc.; 2015. 507–515. Dostępny w Internecie: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-817870-6.00006-7>. Dostęp 9.12.2020.
44. Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius SM, Nyström C. An automatic dose dispenser for microtablets – A new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *Int J Pharm.* 2003; 261(1–2): 137–146.
45. Abd El-Bary A, Kamal Ibrahim H, Haza’a BS, Al Sharabi I. Formulation of sustained release bioadhesive minitabets containing solid dispersion of levofloxacin for once daily ocular use. *Pharm Dev Technol.* 2019; 24(7): 824–38. Dostępny w Internecie: <http://dx.doi.org/10.1080/10837450.2019.1602631>. Dostęp 3.12.2020.
46. Bozdog S, Weyenberg W, Adriaens E, Dhondt MMM, Vergote V, Vervaeet C, De Prijck K, Nelis HJ, De Spiegeleer B, Ludwig A, Remon JP. In vitro evaluation of gentamicin- and vancomycin-containing minitabets as a replacement for fortified eye drops. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36(11): 1259–1270.
47. Hiorth M, Nilsen S, Tho I. Bioadhesive mini-tablets for vaginal drug delivery. *Pharmaceutics* 2014; 6(3): 494–511.